

聚乳酸、聚乳酸乙醇酸共聚物微球的制备及体外释放影响因素研究进展

李岩 孙殿甲 毕殿洲¹ (乌鲁木齐 830054 新疆医科大学药学院药剂教研室; ¹ 沈阳药科大学药学系药剂教研室)

摘要 目的:对近年来以 PLA、PLGA 为载体的微球剂的研究进展进行综述。方法:查阅近 10 年来有关 PLA、PLGA 微球研究的国内外文献,介绍此类微球的制备方法和影响其体外释放等性质的主要因素。结果:PLA、PLGA 的性质、药物的性质及微球的制备工艺等对微球的体外释放等性质均有重要的影响。结论:对以 PLA、PLGA 为载体制备的药物微球,有待于更进一步的研究和开发。

关键词 聚乳酸;聚乳酸乙醇酸共聚物;微球

Progresses in Preparation of PLA, PLGA Microspheres and their Influence Factors

Li Yan, Sun Dianjia, Bi Dianzhou¹ (*Department of Pharmacy, Xin Jiang Medical University, Urumuqi 830054;*
¹ *Department of Pharmacy, Shen Yang Pharmacy University*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To review the development of PLA, PLGA microspheres in recent years. **METHOD:**The methods for the preparation of PLA, PLGA microspheres and the influence factors to drug release were summarized. **RESULTS:**The characters of

PLA, PLGA and drug, and the preparation had important effects to drug release from PLA, PLGA microspheres. **CONCLUSION:** It should be further studied on PLA, PLGA microspheres.

KEY WORDS PLA, PLGA, Microspheres

在制备微球所用的载体材料中,可生物降解的合成高分子材料受到普遍的重视并得到广泛的应用。如聚酯类、聚氨基丙酸烷酯(PACA)、聚合酸酐、羟甲基葡聚糖等。其中聚酯类是迄今为止研究最多、应用最广的可生物降解的合成高分子材料,它们基本上都是羟基酸或其内酯的聚合物。常用的羟基酸是乳酸(lactic acid)和羟基乙酸(glycolic acid)。乳酸包括D-型和L-型和DL-型,直接由其缩合的聚酯分别用D-PLA、L-PLA和DL-PLA表示;由羟基乙酸缩合得到的分别用D-PLGA、L-PLGA和DL-PLGA表示。PLA、PLGA微球是近年来国内外研究的热点,其制备方法与其体外释放影响因素与目前广泛研究的明胶、白蛋白微球相比,既有相似之处,又有其特殊性。因此本文对这两类微球就其制备方法及释放影响因素的近年来的研究进展加以综述,以期从事此类研究的科研人员提供参考。

1 制备方法

1.1 常用方法

目前大部分PLA、PLGA微球均采用乳化分散法和相分离凝聚法制备。其中相分离法适合于水溶性药物微球的制备,乳化分散法对水溶性、脂溶性药物均适宜。溶剂蒸发法是乳化分散法中常用的制备方法^[1,2],但对水溶性药物往往包封率低。为提高水溶性药物在微球中的载药量和包封率,近年来常采用复乳溶剂蒸发法(modified solvent evaporation or multiple emulsion solvent evaporation)^[3,4,5]制备微球。此外,为加快微球的形成,减少表面药物结晶以及制备粒径较小的微球,还有学者采用溶剂蒸发萃取法(solvent evaporation-extraction method)^[6,7]制备微球。

以上方法多采用二氯甲烷(DCM)和乙腈(ACN)为溶剂进行制备,但当以DCM为溶剂用W/O/W复乳蒸发法制备蛋白质药物肿瘤坏死因子(TNF- α)微球时,TNF- α 的活性显著下降,所以Iwata等人采用非水溶剂复乳蒸发法(anhydrous multiple emulsion evaporation or non aqueous solvent evaporation)^[8]制备TNF- α 微球,结果载药量比用非水O/O型乳剂蒸发法明显提高,而且对药物稳定性没有影响。具体方法是:将含2%(w/w)硬脂酸铝的豆油加热到140℃,以溶解分散固体,室温下冷却作为油相,用超声匀浆机将1g含药明胶干燥粉末分散于3.25g油相中(含4%w/w span80),得一极细的S/O型油混悬液,取1g油混悬液倾入7g PLGA-ACN溶液(28.6%w/w)中,分散形成S/O/O乳,将此乳喷入70g含0.5%(w/w) span80的矿物油中,得S/O/O乳,400-500rpm下搅拌24h,以挥干ACN。硬化的微球过50 μ m尼龙膜,先后用 n -己烷、2%w/v Tween-80水洗三次,减压干燥24h,即得。载药量达80%以上。这归因于豆油相可将药物粉末与ACN相分离开来,防止了药物的失活和泄漏。

1.2 新技术

传统的制备方法需要用有机溶剂分散聚合物,从而带来毒性、环境污染、残留量、包封率低等问题,因此,Bodmeier^[9]等人采用超临界流体新技术,将聚合物溶液雾化喷入含压缩CO₂的容器中,由于有机溶剂在CO₂中的萃取和扩散造成聚合物沉淀而制备出了PLA、PLGA及EC微球。得到的微球流动性、外观均较好,且减少了表面活性剂用量和残留溶剂量。研究表明:玻璃相变温度低的聚合物即使在低温时都会聚集,中等温度(60℃)、较低的聚合物浓度、较高的CO₂压力和流速适合微球的形成。

2 影响PLA、PLGA微球质量及体外释放的因素

2.1 载体材料的影响

2.1.1 载体材料的浓度^[10] 研究认为PLA的浓度影响成球过程中PLA的沉积速度。浓度越高,沉积速度越慢,微球结构疏松、释药速度加快,但有人认为此作用并不显著。Shenderova则认为聚合物在载体溶液中的浓度降低,包封率也随之降低。

2.1.2 分子量 PLA的分子量与其玻璃相变温度有关,低分子量的PLA相变温度低,导致其释放加快^[10]。分子量低的PLGA微球的粒径大于高分子量的微球,这可能与载体浓度及粘度的改变与分子量的改变有关。此外,低分子量的PLGA微球表面光滑且无明显药物结晶。药物从PLA微球中释药快于PLGA微球,将低分子量的PLA与高分子量的PLGA以适当比例混合,释药则介于PLA和PLGA微球之间,随着低分子量PLA在混合载体中比例的增加,突释效应加重^[11]。

Delgado A^[12]还研究了用不同分子量的DL-PLA制备的methadone微球室温贮藏三年的稳定性,考察指标为粒径、外观、载药量,结果表明分子量在63000-3300之间的PLA微球最为稳定,机理在于聚合物的降解与其分子量有关。

2.1.3 PLGA中,LA/GA比例 Helle^[13]比较了乳酸(LA)与乙醇酸(GA)的摩尔比分别为100:0.92、8:7.2、87:13、12:87、74:26、25:74的系列高分子材料PLGA的性质,并将其制成含快诺酮的微球(粒径63-125 μ m),研究180-200d内药物在大鼠体内的释放情况,结果表明:共聚物中GA含量增加,释放加快。通过调节LA/GA的配比可控制载体的降解时间,籍以与药物的释放时间保持同步。

2.2 药物的影响

药物的理化性质对微球质量有一定影响。如将抗肿瘤药物FudR^[1]通过制成一系列前体药物改变了理化性质,不仅有助于微球形成,而且提高了抑瘤活性。此外,药物的含量会影响微球的释药,微球中的药物能提供释药过程中药物扩散的势能,所以药物含量高,释药速度快。

2.3 制备工艺

2.3.1 乳化分散法 在溶剂蒸发法和复乳溶剂蒸发法制备

过程中,溶剂的组成,各相体积比以及总体积、聚合物浓度、稳定剂种类、搅拌速度、搅拌时间等因素都会影响质量优良的微球(即良好的包封率、适宜的释药模式和粒径分布、溶剂残留量少等)的形成。

O' Donnell PB^[14]用 O/W、O/O、W/O/W、W/O/O/O 四种溶剂蒸发法制备了水溶性药物的 PLGA(分子量 64000-10000)微球,结果表明:用 O/W 制得的微球,由于水溶性药物易分配进入水相,包封率为 20%左右;O/O 法制得的微球载药量较高(43.8%),包封率为 23%;W/O/W 法包封率可达 69%,载药量 99.5%,这是由于 W/O/W 型复乳可有效地阻碍药物分配进入连续相;W/O/O/O 法的包封率和载药量均可达 100%,这是因为最初形成的乳剂有效地阻止了药物分配进入外油相连续相。此外,制备方法不同,药物释放的机理不同,W/O/W 法制得的微球突释严重,因为此法多可形成多孔性微球,其中溶剂蒸发的速度、溶剂的种类、含药量都可影响其孔隙率,真空干燥会使孔隙率增加,突释加快;O/O 型微球的释放先有一个时滞,然后有 58%的药物在 48h 释放,6d 后又出现一次突释。此类微球多为骨架型结构,第一次突释是由于药物从表面释放出来,随即药物随水渗入骨架,缓慢释放出来;O/W 法也可形成骨架微球,同 O/O 法一样,药物释放前需聚合物降解并形成孔隙,所以药物释放先有 6d 的时滞,14d 后释放加快,其释药机理为双相释放。W/O/O/O 法微球,48h 内释药仅 12%,其余药物在数周内均匀缓慢释放,药物释放开始时是由于药物扩散,而后是由于微球的溶蚀。对 W/O/O/O 和 W/O 微球的稳定性考察发现,40℃贮存三个月后,W/O/O/O 微球的释放无显著变化,而 O/W 则发生了改变,原因是 O/W 法可加速聚合物的降解。

溶剂蒸发萃取法可缩短制备时间,提高药物包封率,且使微球粒径分布集中^[6]。Li WI^[7]等人还研究了一个数学模型来预测用该法制备微球时溶剂移除的情况。他们认为:较低的分散相/连续相(扩散相)比例、较高的连续相加入速度、高温、高加热速率以及分散相中较高聚合物浓度可加快溶剂移除速度,使组分在分散相中不均匀分布,这些现象导致孔径增加,表面积降低,溶剂残留量增加,药物释放减慢。

2.3.2 相分离凝聚法 用该法制备微球,主要受化合物分子间作用力的制约,这些作用力作为关键参数,决定了凝聚和连续相的组成、溶剂含量、粘度、表面张力、润湿性能等,它们很可能影响最终形成的微球的表面性质、孔隙率、粒径以及溶剂残留量^[14]。

2.4 其它因素

微球粒径越小,表面积越大,控释层厚度薄,则释药加快^[14]。

一些附加剂对微球的释放也有影响。例如,用溶剂蒸发法制备抗肿瘤药物 Taxol 的动脉栓塞微球时^[2],向 PLGA 的 DCM 溶液中加入 30%(w/w)异丙基肉豆蔻酸(IPM)可显著增加药物的释放,在 3 周内近 70%的药物可释放出来,IPM 达 50%时释放更快,而 IPM 对粒径、外观、表面特性或降解

行为并无影响。

用 W/O/W 复乳蒸发法制备促生长抑制素(Somatostatin)微球时^[11],向内水相和/或外水相中加入各种缓冲液(pH2.2 3.0 4.0 5.0)或盐(NaCl、CaCl₂)可影响微球形成时两水相之间以及溶剂与水的流动渗透压梯度。向内水相加入这些附加剂,可提高水向外水相的流动,导致相反的渗透压,从而使药物释放减慢。此外向内水相中加入 L-精氨酸(arginine)也可以减少药物突释,这可能是由于坚硬的内部结构可形成疏水性扩散屏障,并可提高玻璃化温度。向外水相 PVA 溶液中加入 NaCl 可提高包封率。Reich G^[15]的研究还发现,用超声分散药物制备 PLGA 微球时,超声波强度增加会使溶于 DCM 的载体的平均分子量降低,从而影响了微球的质量。

3 结语

PLA、PLGA 因其性质优良而在近年的微球研究中备受关注,但影响此类微球体外药剂学性质的影响因素较多,除受药物、载体本身理化性质的影响外,制备方法对微球的外观、粒径、载药量、包封率、体外释药等方面也有重要的影响。因此,对这两类微球有待于更深入系统地研究和开发。

参考文献

- 1 Endoh H, Kawaguchi T, Seki T, et al. Controlled release of 5-Fluor-2'-deoxyuridine by the combination of prodrug and polymer matrix. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(2):458.
- 2 Wang YM, Sato H, Adachi I, et al. Preparation and characterization of Poly(lactic-co-glycolic acid) microsphere for target delivery of a novel anticancer agent. *Chem Bull*, 1996, 44(10):1935.
- 3 Takada S, Kurodawa T, Miyazaki K, et al. Sustained release of a water-soluble GP II b/ IIIa antagonist from copoly(DL-Lactic/Glycolic acid) microspheres. *Int J Pharm*, 1997, 146:147.
- 4 Celebi N, Erden N, Türkyilmaz A. The preparation and evaluation of salbutamol sulphate containing PLGA microspheres with factorial design-based studies. *Int J Pharm*, 1996, 136:89.
- 5 Herrmann J, Bodmeier R. The effect of particle microstructure on the somatostatin release from poly(lactide) microspheres prepared by a W/O/W solvent evaporation method. *J Controlled Release*, 1995, 36:63.
- 6 朱家惠,沈正荣,王芳,等.含鞣丸酮的乳酸聚乳酸共聚物微球的制备及体外释放. *中国药理学杂志*, 1997, 32(10):595.
- 7 Li WI, Anderson KW, Mehta RC, et al. Prediction of solvent removal profile and effect on properties for peptide-loaded PLGA microspheres prepared by solvent-extraction evaporation method. *J Controlled release*, 1995, 37:199.
- 8 Iwata M, Tanaka T, Nakamura Y, et al. Selection of solvent system for the preparation of Poly(DL-lactide-co-glycolic acid) microspheres containing tumor necrosis factor- α (TNF- α). *Int J Pharm*, 1998, 160:145.
- 9 Bodmeier R, Wang Hui, Dixon DJ, et al. Polymeric microspheres prepared by spraying into compressed carbon dioxide. *Pharm Res*, 1995, 12(8):1211.
- 10 Shenderova A, Burke TG, Schwendeman SP. Stabilization of 10-

Hydroxycamptothecin in poly (lactide coglycolide) microsphere delivery vehicles. *Pharm Res* . 1997 ,14(10) :1406 .

11 Corre PL , Guevello PL , Gajan V , *et al* . Preparation and characterization of bupivacaine-loaded polylactide and polylactide-coglycolide microsphere . *Int J Pharm* , 1994 ,107 :41 .

12 Delgado A , Evora C , Llabrés M . Effect of storage on the stability of DL-PLA microspheres containing methadone . *Int J Pharm* . 1998 ,166 :223 .

13 Heller J . Controlled drug release from nonlithic bioerodeble Polt-

mer devicesI . *Pharmacy Int* , 1986 ,11 :316 .

14 O' Donnell PB , MoGinity JW . Influence of processing of the stability and release properties of biodegradable microspheres containing thoriaazine hydrochlorid . *Eur J Pharm Biopharm* , 1998 ,45 : 83 .

15 Reich G . Ultrasound induced degradation of PLA and PLGA during microsphere processing : influence of formulation variables . *Eur J Pharm Biohparm* , 1998 ,45 :165 .

收稿日期 :2000 - 07 - 11